

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/58109>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

Beeldvormend onderzoek van het putamen bij multiple systeem atrofie met parkinsonisme

T R E F W O O R D E N

ZIEKTE VAN PARKINSON; MULTIPLE SYSTEEM ATROFIE; MRI; PUTAMEN.

door J. Lion, M. Lammens, B.R. Bloem, H.P. Kremer, A. Schrag, W.J. Oyen, R. de Vries en M.W.I.M. Horstink

Samenvatting

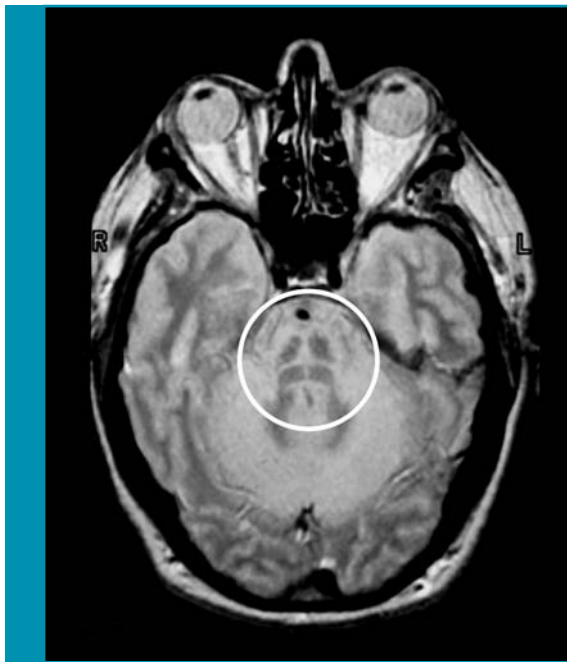
Dit artikel geeft een overzicht van de diagnostische betekenis van MRI bij de differentiaal diagnose ziekte van Parkinson en multiple systeem atrofie met parkinsonisme (MSA-P). Hierbij wordt zowel gelet op de sensitiviteit en de specificiteit van hypo-intense signaalveranderingen in het putamen als op de aanwezigheid van een hyperintens randje langs het dorsolaterale putamen. De aanwezigheid van zo'n hyperintens putamenrandje is zeer specifiek voor MSA-P. De sensitiviteit van MRI voor het aantonen van het randje is echter matig. De sensitiviteit van MRI voor het aantonen van putamen hypo-intensiteit is bij MSA-P ongeveer even groot als die van het randje. De putamenhypo-intensiteit is echter niet-specifiek voor MSA-P. Alleen de aanwezigheid van een hyperintens randje langs het dorsolaterale putamen geeft een sterke indicatie voor de diagnose MSA-P. Alle andere bevindingen laten meer diagnostische interpretaties toe. Bij diagnostische twijfelgevallen zonder typische klinische of MRI-bevindingen, kunnen PET- of SPECT-bevindingen op MSA-P wijzen omdat met deze technieken striatumdegeneratie kan worden opgespoord. Striatumdegeneratie sluit de ziekte van Parkinson uit maar is evenmin als putamenhypo-intensiteit aangetoond met MRI, specifiek voor MSA-P omdat striatumdegeneratie ook bij andere neurodegeneratieve ziekten met parkinsonisme kan voorkomen. Dit artikel geeft typische voorbeelden van MRI-, PET- en SPECT-bevindingen bij MSA-P. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2004;105(2):60-67)

Inleiding

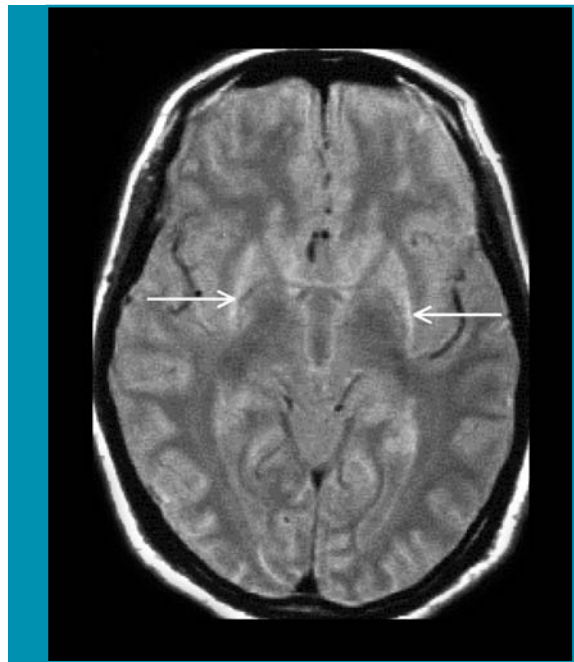
Multiple systeem atrofie (MSA) is een progressieve neurodegeneratieve ziekte, waarbij parkinsonisme, autonome disfunctie, cerebellaire afwijkingen en piramidale stoornissen in allerlei combinaties voor kunnen komen. Autonome functiestoornissen uiten zich in orthostatische hypotensie, obstipatie en hypohidrose. In veel gevallen ontstaan erectie- of mictiestoornissen al enkele jaren voordat de andere neurologische klachten zich manifesteren. De aandoening openbaart zich op een gemiddelde leeftijd van 54,3 jaar (spreiding: 33-78) en komt voor bij mannen en vrouwen. De overleving na de eerste symptomen is gemiddeld 6,1 jaar (spreiding: 0,3-24).^{1,2}

Aan de hand van de op de voorgrond staande symptomen wordt de ziekte ingedeeld in de typen MSA-A (autonoom; oude naam is het Shy-Drager-syndroom), MSA-P (parkinsonisme; striatonigrale degeneratie; SND) en MSA-C (cerebellair; olivopontocerebellaire atrofie; OPCA). De klinische symptomen, criteria en diagnostische categorieën voor MSA staan vermeld in *Tabel 1*, op pagina 64. MSA-P heeft als kernsymptomen meestal bradykinesie, rigiditeit en posturele instabiliteit.^{1,2} Een tremor komt minder frequent voor, waarbij dan vaker een actietremor wordt gezien dan een klassieke rusttremor. Meestal is de reactie op levodopa van korte duur of helemaal niet aanwezig. Ook piramidale stoornissen worden bij MSA-P vaak gezien. Cerebellaire stoornissen vallen relatief minder op, mogelijk ook omdat ze gemaskeerd worden door de hypo- en bradykinesie. De definitieve diagnose MSA kan slechts neuropathologisch worden gesteld. Gliale cytoplasmatische inclusies worden dan gevonden, in combinatie met degeneratieve afwijkingen in de getroffen hersendelen.

De differentiaal diagnoses MSA-P en ziekte van Parkinson (ZvP) kunnen moeilijk zijn, met name wanneer de symptomen beginnen als een geïsoleerd parkinsonisme. Een goede diagnose is voor veel patiënten belangrijk, omdat de diagnose vaak gepaard gaat met praktische consequenties. De prognose is evident verschillend, dit heeft zeker bij jongere patiënten gevolgen voor de toekomstplanning.



Figuur 1. Pontiene 'hot-cross bun sign' (witte kruisvormige tekening in het centrum van de witte cirkel) bij een patiënt met MSA-C (dr. A. Schrag, Institute of Neurology, Londen).



Figuur 2. MRI 1 Tesla. Proton density-opname van een transversale snede door de basale ganglia van een 58-jarige man met MSA-P. De pijlen wijzen naar het hyperintense randje langs het dorsolaterale putamen.

Ouderen zullen hier ook rekening mee moeten houden, bijvoorbeeld bij verhuisplannen of verbouwingen. Bovendien is het verwachtingspatroon voor de positieve effecten van medicatie verschillend. Dit beperkt de hoeveelheid therapeutische strategieën bij MSA-P en vergemakkelijkt het accepteren van falen van therapie. Het lijkt ons medisch ook verantwoord om in overleg met de patiënt verder onderzoek achterwege te laten, zolang geen ziektespecifieke neuroprotectieve of genezende therapie voorhanden is en wanneer geen sprake meer is van socio-economische toekomstplanning, of wanneer de patiënt enige diagnostische onzekerheid prefereert boven de zekerheid van de diagnose. Tijdens de therapie wordt dan gaandeweg duidelijk wat er aan de hand is.

MSA-P begint, wat het parkinsonisme betreft, meestal met loopstoornissen, vaak al in een vroeg stadium valneigingen en meestal een ontbrekende rusttremor. PET-scanonderzoek suggereert dat in het begin van MSA-P de symptomatologie bepaald wordt door de nigra-uitval en niet door de striatumdisfunctie.^{3,4} In het geval dat een degeneratie in de substantia nigra aanwezig is waarbij de kenmerkende striatumdegeneratie en ook andere neurologische symptomen ontbreken ('minimal change MSA'),

reageert de patiënt meestal wel op dopaminerge therapie en is de kans groot dat de diagnose ziekte van Parkinson wordt gesteld. De diagnose MSA-P wordt klinisch op den duur meestal wel duidelijk, wanneer er autonome of andere stoornissen bijkomen, de patiënt veel sneller dan verwacht achteruitgaat of de patiënt geleidelijk aan toch minder op de therapie reageert. Doch tussen het moment van ontstaan van twijfel en de definitieve zekerheid over de diagnose MSA-P ligt soms nog wel een paar jaar. Beeldvormend onderzoek is weliswaar nog geen onderdeel van de diagnostische criteria voor MSA, evenmin als sfincter ani EMG en gestandaardiseerd onderzoek van autonome functies, maar dit onderzoek kan in de praktijk de diagnostiek sterk ondersteunen.

Patiënten

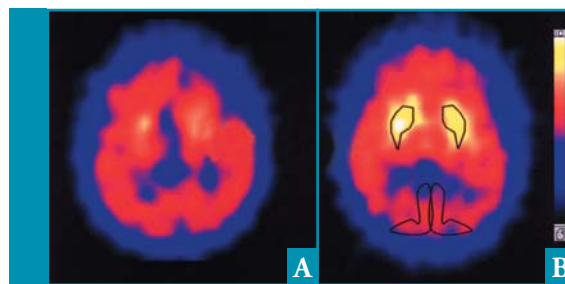
Bij twee mannen van respectievelijk 58 en 59 jaar en een vrouw van 70 jaar is in het begin de diagnose ZvP gesteld. Uiteindelijk zijn de patiënten naar onze polikliniek verwezen, omdat dopaminerge medicatie te weinig effect had. Klinisch onderzoek gaf geen doorslaggevende diagnostische aanknopingspunten voor andere ziekten. De bestaande levodopa-

medicatie werd daarom na geleidelijk staken gedurende 1 maand weer opgehoogd tot 4 x daags Sinemet® 275 respectievelijk Madopar® 250. Nadat met gestandaardiseerde motore functietesten was aangetoond dat er nauwelijks of geen verbetering was opgetreden, werd verder diagnostisch onderzoek verricht. In dit artikel wordt met name ingegaan op MRI als hulpmiddel bij het stellen van de diagnose MSA-P, omdat MRI-onderzoek in vrijwel alle ziekenhuizen mogelijk is. Daarnaast worden in het kort PET en SPECT vermeld als diagnostische alternatieven, hoewel zeker PET lang niet overal mogelijk is.

MRI-afwijkingen

Bij MSA-P zijn de afwijkingen in het begin beperkt tot de putamina. Later kunnen ook signaalveranderingen optreden in met name de middelste cerebellaire pedunculi en in de pons. In de pons verschijnt dan het 'hot-cross bun sign', een kruisvormige structuur die aan een traditioneel Engels rond broodje met gekruiste inkepingen doet denken (zie *Figuur 1*). Hoewel op den duur al de MRI-afwijkingen bij beide varianten van MSA gezien kunnen worden, zijn putamenafwijkingen eerder bij MSA-P te zien dan bij MSA-C. Bij ongeveer 38% van de MSA-P-patiënten zijn al putamenafwijkingen op de MRI-scan te zien voor het 2^{de} jaar van de ziekte. Het pontiene 'hot-cross bun sign' is eerder bij MSA-C te zien.^{5,6}

Bij MSA-P atrofieert het putamen met onder andere neuronverlies, gliose en neerslag van ijzer. Bij post mortem onderzoek ziet het putamen er bruinig verkleurd uit. De veranderde samenstelling van het putamen heeft verschillende effecten op het MRI-signaal. Bij T2-opnamen geven gliose en neuronverlies een toename van de signaalintensiteit (hyperintens, witter), terwijl toename van ijzer de signaalintensiteit vermindert (hypo-intens, zwarter). Het ijzereffect is overigens afhankelijk van de sterkte van de MRI; het is veel beter te zien met 1,5 T dan met 0,5 T. Bij de modernere 1,5 T-MRI's resulteren de bovenvermelde tegengestelde effecten uiteindelijk in een plaatje met een dun hyperintens randje ('rim') langs het dorsolaterale putamen (zie *Figuur 2*) terwijl het putamen zelf hypo-intenser kan worden.^{7,8,9} Volgens een recente studie is de hypo-intensiteit van het putamen het beste aan te tonen met T2*-gewogen gradiënt echo-opnamen.¹⁰ Toenemende ijzerdeposities in de hersenen en de daarmee gepaard gaande hypo-intensiteit vindt



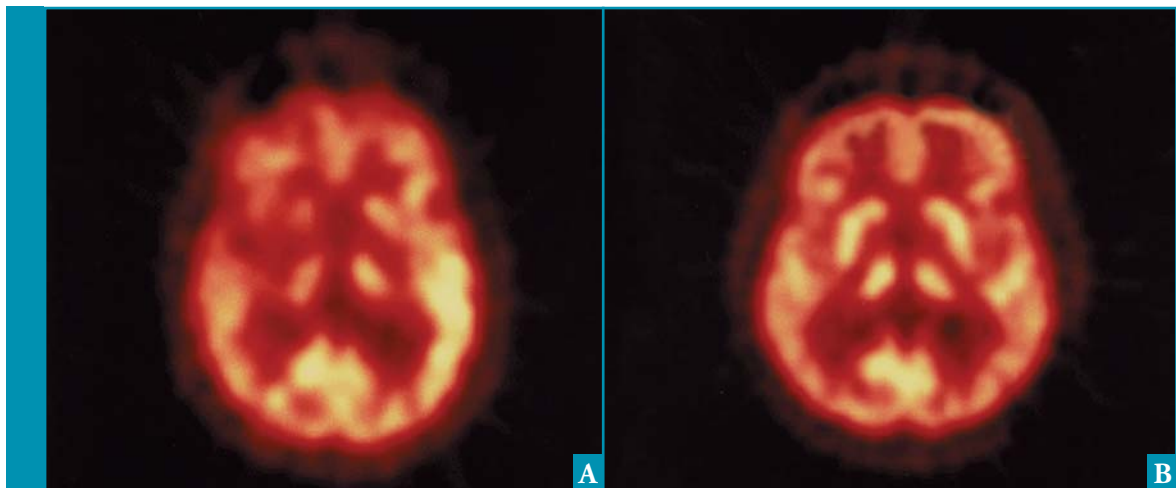
Figuur 3. ¹²³I-IBZM-SPECT-scan. Transversale opname door het striatum van A. een 70-jarige vrouw met MSA-P en B. een gezonde controle. Bij B. is de 'region of interest' zwart omlijnd. De ¹²³I-IBZM-binding is bij A. aan beide zijden sterk verminderd.

men echter ook bij andere degeneratieve ziekten en bij het stijgen van de leeftijd. Deze leeftijdsgebonden deposities zijn echter in grotere mate aanwezig in het pallidum dan in het putamen, zodat normaal het pallidum hypo-intenser is dan het putamen. Bij patiënten van ± 70 jaar wordt ook de signaalintensiteit in het putamen hypo-intenser en neigt het tot een signaalintensiteit gelijk aan die in het pallidum. Indien op middelbare leeftijd, het moment waarop MSA zich meestal openbaart, de signaalintensiteit in het putamen gelijk of lager is dan die in het pallidum, is dat dus een aanwijzing voor degeneratie.

Sensitiviteit en specificiteit van putaminale MRI-bevindingen

Tabel 2, op pagina 65 geeft een overzicht van studies naar de sensitiviteit en specificiteit voor het hyperintense randje langs het dorsolaterale putamen en voor de putamenhypo-intensiteit voor de diagnose MSA-P. Hierbij zijn de ziekten, waarmee het voorkomen van de bevindingen werd vergeleken, vermeld. Volgens Bhattacharya *et al.* zou zo'n putamenrandje ook bij ZvP voorkomen, maar het randje is bij ZvP dan altijd wel erg klein.¹² Wanneer Schrag *et al.* bij ZvP een randje zien, is het echter altijd iso-intens, nooit hyperintens.¹³ Bij het berekenen van de gemiddelden in de tabel is de studie van Bhattacharya *et al.* weggelaten, omdat hun definitie van pathologisch randje afwijkt van de overige studies.

Bhattacharya *et al.* verdelen de putamenhypo-intensiteit in een klasse licht en een klasse matig plus ernstig.¹² Bij lichte hypo-intensiteit vinden zij een sensitiviteit van 79% voor MSA-P met 29% specificiteit, terwijl bij het criterium hypo-intensiteit matig of meer de sensitiviteit voor MSA-P daalt

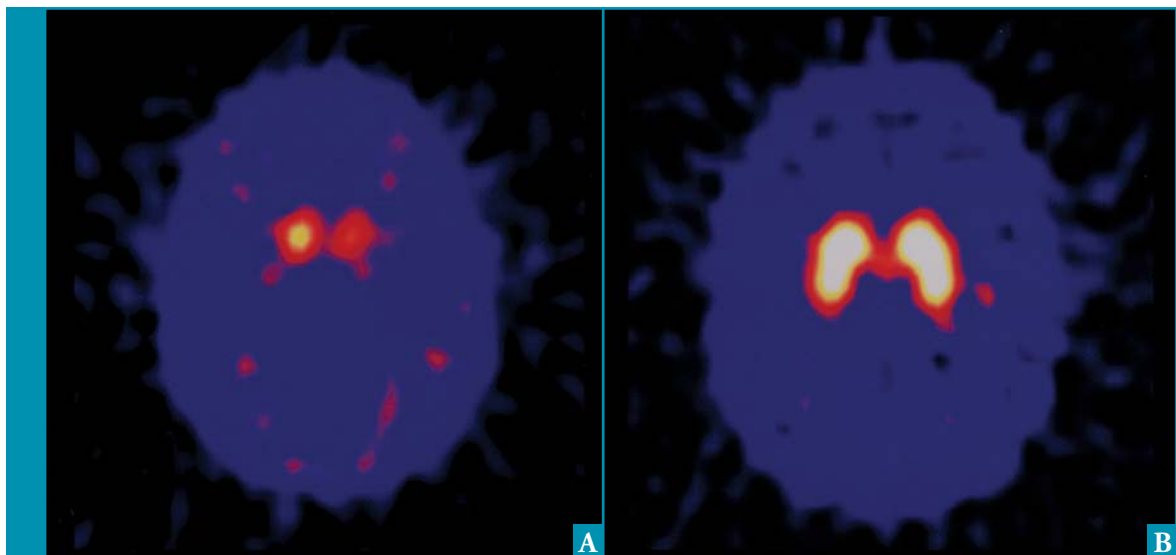


Figuur 4. ^{18}F -FDG-PET-scan. Transversale opname door het striatum van A. een 59-jarige man met MSA-P en B. een gezonde controle. Bij A. is de activiteit in het striatum sterk verminderd.

naar 43% maar de specificiteit stijgt naar 100%. De gevonden waarden voor de sensitiviteit en specificiteit van de MRI-bevindingen zijn afhankelijk van de vraag welke ziekten of eventueel gezonde controles met elkaar zijn vergeleken, van de ziekte-ernst en duur, en van de criteria die zijn aangehouden ter bevestiging van het onderzochte MRI-fenomeen. Deze variabelen zijn bij geen van de vermelde studies gelijk. Men dient zich bovendien te realiseren dat

onderzoek naar sensitiviteit en specificiteit van bevindingen meestal plaatsvindt bij patiënten, waarbij de diagnose al vaststaat. De getallen hoeven dus niet te gelden voor de vroege, diagnostisch nog onzekere fase van de ziekte.

Gemiddeld is de gevonden specificiteit voor het putamenrandje bij MSA-P erg hoog, maar de sensitiviteit matig. Aanwezigheid van het karakteristieke randje heeft dus een hoge diagnostische



Figuur 5. DaTSCAN-SPECT. Transversale opname door het striatum van A. een 59-jarige man met MSA-P en B. een gezonde controle. 'Region of interest' is niet ingetekend maar dezelfde als in Figuur 3. Bij A. is in het putamen geen activiteit meer te zien. In de caudatus is nog wel enige activiteit zichtbaar. Het feit dat de projectie naar het putamen ernstiger is uitgevallen dan naar de caudatus is weliswaar typisch voor de idiopathische ziekte van Parkinson, maar komt bij MSA ook vaak voor.

Tabel 1. Klinische symptomen, criteria en diagnostische categorieën van MSA.¹

| Symptomen | |
|--|--|
| <i>I Autonome disfunctie</i> | |
| 1. orthostatische hypotensie (30 mmHg systolisch, 15 mmHg diastolisch) | |
| 2. urine-incontinentie, retentie of erectiestoornis. | |
| Criterium voor MSA: bloeddruk (zie boven) of persisterende incontinentie plus erectiestoornis. | |
| <i>II Parkinsonisme</i> | |
| 1. bradykinesie | |
| 2. rigiditeit | |
| 3. houdingsinstabiliteit ten gevolge van parkinsonisme | |
| 4. tremor (houding, rust of beide) | |
| Criterium voor MSA: 1 plus ten minste één van 2-4. | |
| <i>III Cerebellaire disfunctie</i> | |
| 1. gangataxie | |
| 2. cerebellaire dysarthrie | |
| 3. ataxie van de ledematen | |
| 4. niet-uitdovende bliknystagmus | |
| Criterium voor MSA: 1 plus ten minste één van 2-4 | |
| <i>IV Piramidebaandisfunctie</i> | |
| Babinski-reflex met hyperreflexie | |
| Criterium voor MSA: piramidebaandisfunctie | |
| <i>Diagnostische categorieën MSA</i> | |
| Mogelijke ('possible') MSA: | één criterium plus twee symptomen op ander gebied. Als parkinsonisme het criterium is, geldt een slechte respons op levodopa als extra symptoom, zodat voor de diagnose MSA nog slechts één ander symptoom vereist is. |
| Waarschijnlijke ('probable') MSA: | criterium voor autonome disfunctie plus slechte respons op levodopa of criterium voor cerebellaire disfunctie. |
| Zekere ('definite') MSA: | pathologisch anatomisch bevestigd. |

waarde voor MSA-P-patiënten, maar afwezigheid zegt in de praktijk niet zo veel: het sluit MSA niet uit en het pleit ook niet echt voor ZvP, want afwezigheid van het randje komt gemiddeld ook bij 36% van de MSA-P-patiënten voor. Putamenhypo-intensiteit heeft gemiddeld ongeveer dezelfde sensitiviteit bij MSA-P als het randje, maar de specificiteit is lager. Is er geen putamenhypo-intensiteit dan sluit dat in de praktijk MSA-P dus zeker niet uit. Is er wel putamenhypo-intensiteit dan is dat wel abnormaal, maar de diagnose blijft nog onzeker. Putamenhypo-intensiteit komt namelijk niet alleen voor bij zo'n 19% van de ZvP-patiënten, maar naast de in de tabel vermelde MSA en 'Progressive Supranuclear Palsy'

(PSP) zijn er ook nog andere neurodegeneratieve ziekten die met putamenhypo-intensiteit gepaard kunnen gaan, evenals een hoge leeftijd.

Nucleair geneeskundige beeldvorming

SPECT- en PET-scans kunnen ook bijdragen aan de diagnose MSA-P. Voor een uitgebreider overzicht van de methodieken wordt verwezen naar het artikel van Antonini *et al.*¹⁷ Bij ZvP bevindt de degeneratie zich alleen in de nigra en niet in het striatum. Bij MSA-P degenerereert het striatum ook. De striatumdegeneratie wordt indirect aangetoond door afname van de bindingscapaciteit van de

Tabel 2. Overzicht van studies naar de sensitiviteit en specificiteit voor het hyperintense randje langs het dorsolaterale putamen en voor de putamenhypo-intensiteit bij de diagnose MSA-P. Tussen haakjes de patiëntengroepen waarmee vergeleken is. MSA-P=multiple systeem atrofie met parkinsonisme, ZvP=ziekte van Parkinson, PSP='Progressive Supranuclear Palsy' en x=Bhattacharya niet meegerekend (zie tekst).

| | Putamenrandje | | Putamenhypo-intensiteit | |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| | Sensitiviteit voor MSA-P (%) | Specificiteit ten opzichte van in % | Sensitiviteit voor MSA-P (%) | Specificiteit ten opzichte van in % |
| Bhattacharya ¹² | 79 | 48 (ZvP) | licht 79 erger 43 | licht 29 (ZvP) erger 100 (ZvP) |
| Konogaya ¹¹ | 93 | | | |
| Schrag ^{13,14} | 40,6 30 | 100 (ZvP) 91 (PSP) | 25 | 100 (ZvP) |
| Righini ¹⁵ | 83 | 100 (ZvP) | 87,5 | 88,8 (ZvP) |
| Kraft ¹⁶ | 60 | 100 (ZvP, PSP) | 93 | 90 (ZvP) |
| gemiddeld | 64,3 | 97,7 ^x | 65,5 | 81,5 |

striatale dopamine-D2-receptoren bij ¹²³I-IBZM-SPECT (zie *Figuur 3*, op pagina 62) of ¹¹C-raclopride-PET, of door een verlaagd metabolisme in het striatum aangetoond met ¹⁸F-deoxyglucose (¹⁸F-FDG-PET, zie *Figuur 4*). Zowel de verlaagde D2-receptorbindingscapaciteit als een verlaagd metabolisme zijn dan binnen bepaalde voorwaarden aanwijzingen voor een degeneratie van het striatum. Nigradegeneratie wordt zichtbaar op een DaTSCAN-SPECT (zie *Figuur 5*, op pagina 63, vroeger CIT-SPECT genoemd), of een ¹⁸F-DOPA-PET. De DaTSCAN-SPECT meet in feite de hoeveelheid dopaminetransporter, die dopamine vanuit de striatale synapsspleet weer heropneemt in de presynaptische terminale zenuwuiteinden van het nigrale neuron. Het verdwijnen van de dopaminetransporter wordt dan gezien als een maat voor degeneratie van de nigrale cellen. Met de fluorodopa-PET wordt de hoeveelheid fluorodopamine gemeten die in de striatale zenuwuiteinden van de nigrale neuronen is aangemaakt. In de striatale zenuwuiteinden wordt het toegediende fluorodopa door het enzym dopaminedecarboxylase omgezet in fluorodopamine. Fluorodopamine wordt vervolgens in

de terminale zenuwuiteinden in de presynaptische vesikels opgeslagen. Bij degeneratie van de nigrale neuronen neemt de hoeveelheid dopaminedecarboxylase af, zodat minder fluorodopamine geproduceerd wordt. De decarboxylaseafname geldt dan weer als indicator van degeneratie van nigracellen.

De mogelijkheid om SPECT-scans met ¹²³I-IBZM of DaTSCAN te maken, is in alle Nederlandse ziekenhuizen met een afdeling Nucleaire Geneeskunde mogelijk. Dit onderzoek is in de praktijk dus relatief eenvoudig toepasbaar. Het verkrijgen van normaalwaarden kan overigens nog wel een probleem zijn, omdat de resultaten uit andere centra meestal niet direct gelden voor de eigen SPECT-apparatuur. De beschikbaarheid van PET is in Nederland op dit moment te beperkt om PET met FDG, en zeker met raclopride of levodopa, te kunnen toepassen in de dagelijkse praktijk.

Conclusie

MRI kan in veel gevallen helpen om MSA-P te onderscheiden van ZvP. Bij MRI moet met name gelet worden op hyperintensiteit van de dorsolaterale

- 1 Een typisch hyperintens randje op een MRI-scan langs het dorsolaterale putamen is een zeer sterke aanwijzing voor de diagnose MSA-P. Afwezigheid van de hyperintense rand sluit MSA-P echter niet uit.
- 2 Putamenhypo-intensiteit op de MRI-scan pleit tegen de diagnose ziekte van Parkinson. Aanwezigheid van de putamenhypo-intensiteit zou behalve MSA-P nog allerlei andere neurodegeneratieve ziekten als onderliggende oorzaak kunnen hebben of het kan door de hoge leeftijd van de patiënt worden veroorzaakt.
- 3 Striatumafwijkingen op PET- of SPECT-scans pleiten eveneens tegen de diagnose ziekte van Parkinson. De onderliggende degeneratie van het striatum komt echter niet alleen voor bij MSA-P, maar ook bij allerlei andere neurodegeneratieve ziekten.

rand van het putamen ('lateral rim') en op putamenhypo-intensiteit. De specificiteit voor het putamenrandje bij MSA-P is hoog (bijna 100%) maar de sensitiviteit is matig (64%; spreiding: 30-93%). Binnen de differentiaal diagnose MSA-P en ZvP heeft putamenhypo-intensiteit een sensitiviteit bij MSA-P van 65% (spreiding: 25-93%) en een specificiteit van 81% (spreiding: 29-100%). Indien ook andere neurodegeneratieve ziekten bij de differentiaal diagnose worden betrokken, dan wordt de specificiteit bij MSA-P lager. Wanneer MRI en kliniek toch nog onvoldoende zekerheid geven, kan een ¹²³I-IBZM-SPECT, of ¹¹C-raclopride- of ¹⁸F-FDG-PET, verder helpen. Wordt daarbij uitval van het striatum aangetoond, dan pleit dat tegen ZvP en voor MSA-P. Evenmin als putamenhypo-intensiteit op MRI kunnen PET en SPECT echter niet differentiëren tussen MSA-P en andere neurodegeneratieve aandoeningen met striatumdegeneratie. De substantia nigra degenerereert zowel bij ZvP als bij MSA-P (evenals bij de meeste andere neurodegeneratieve ziekten met parkinsonisme), dus het aantonen van degeneratie van de substantia nigra differentieert niet tussen MSA-P en ZvP.

Referenties

1. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Schlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-8.
2. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-47.
3. Wenning GK, Quinn N, Magalhaes M, Mathias C, Daniel SE. 'Minimal change' multiple system atrophy. *Mov Disord* 1994;9: 161-6.
4. Taniwaki T, Nakagawa M, Yamada T, Yoshida T, Ohyagi Y, Sasaki M, et al. Cerebral metabolic changes in early multiple system atrophy: a PET study. *J Neurol Sci* 2002;200:79-84.
5. Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, Ohkawa Y, Katayama T, Yokokawa Y, et al. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy - when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol* 2002;249:847-54.
6. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-83.
7. Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehraein P, et al. Signal changes on MRI and increases in reactive microglia, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:98-101.
8. Lang AE, Curran T, Provias J, Bergeron C. Striatonigral degeneration: iron deposition in putamen correlates with the slit-like void signal of magnetic resonance imaging. *Can J Neurol Sci* 1994;21:311-8.
9. Konagaya M, Sakai M, Matsuoka Y, Goto Y, Yoshida M, Hashizume Y. Pathological correlate of the slitlike changes on MRI at the putaminal margin in multiple system atrophy. *J Neurol* 1999;246:142-3.
10. Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP. T2*-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:1265-7.
11. Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1528-31.
12. Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B, et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol* 2002;59:835-42.

13. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:65-71.
14. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000;54:697-702.
15. Righini A, Antonini A, Ferrarini M, De Notaris R, Canesi M, Triulzi F, et al. Thin section MR study of the basal ganglia in the differential diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson disease. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:266-71.
16. Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol* 1999;56:225-8.
17. Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, Maguire RP, Missimer J, Psylla M, et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997;120:2187-95.

Ontvangen 2 januari 2003, geaccepteerd 21 mei 2003.

Correspondentieadres auteurs:

Drs. J. Lion, AGIO Neurologie
Dr. B.R. Bloem, neuroloog
Prof. dr. H.P. Kremer, neuroloog
Dr. M.W.I.M. Horstink, neuroloog

Universitair Medisch Centrum
St Radboud
Afdeling Neurologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Tel: 024-3613396
Fax: 024-3541122
E-mail: m.horstink@neuro.umcn.nl

Dr. M. Lammens, neuropatholoog
Afdeling Pathologie

Dr. A. Schrag, neuroloog
Institute of Neurology
Queen Square
Londen WC1N 3BG
Engeland

Prof. dr. W.J. Oyen, nucleair geneeskundige
Afdeling Nucleaire Geneeskunde

Dr. R. de Vries, neuroradioloog
Afdeling Radiologie

*Correspondentie graag richten aan
dr. Horstink.*

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.